

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/06272 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 401/12, 249/12, A61K 31/4196, A61P 13/00,
C07D 401/14, 405/14, 409/14, 417/14

Cécile [FR/FR]; 3, rue Gustave Flaubert, F-92500 Rueil
Malmaison (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02315

(74) Mandataire : **KUGEL, Dominique**; Sanofi-Synthelabo,
174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 17 juillet 2001 (17.07.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Données relatives à la priorité :
00/09418 18 juillet 2000 (18.07.2000) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **COURTE-
MANCHE, Gilles** [FR/FR]; Résidence du Grand Arbre,
Bât. C, Apt. 219, 115-119, rue de Malabry, F-92350 Le
Plessis Robinson (FR). **CRESPIN, Olivier** [FR/FR]; 8, rue
des Châteaux Brûloirs, F-95000 Cergy (FR). **PASCAL,**

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: POLYFLUOROALKYLTRIAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE POLYFLUOROALKYLTRIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERA-
PEUTIQUE

(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein: R1 is a group of formula C_nH_xF_y, where n = 1 or 2, x = 0 to 4, y = 1 to 5 and x+y = 2n+1; R represents a C₂-C₄ alkenyl, phenyl, thienyl, furyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, pyranyl or dihydropyranyl group, optionally substituted by one or two R3 groups; R2 and R3, independently of each other, represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, a hydroxy, an amino, a cyano, a nitro, a C₁-C₄ alkylthio, a SO₂NH₂ or a hydroxymethyl group; and their salts, N-oxides and hydrates. The invention has therapeutic applications.

(57) Abrégé : Composés de formule générale (I), dans laquelle R1 est un groupe de formule C_nH_xF_y, où n = 1 ou 2, x = 0 à 4, y = 1 à 5 et x+y = 2n+1; R représente un groupe C₂₋₄ alkényle, phényle, thiényle, furyle, pyridyle, imidazolyle, thiazolyle, pyranyle ou dihydropyranyle, éventuellement substitué par un ou deux groupes R3; R2 et R3 représente, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁₋₄ alkyle, C₁₋₄ alcoxy, un hydroxy un amino, un cyano, un nitro, un C₁₋₄ alkylthio, un SO₂NH₂ ou un hydroxyméthyle; et ses sels, N-oxydes et hydrates. Application en thérapeutique.

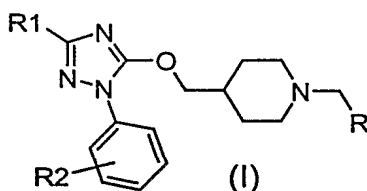


WO 02/06272 A1

Dérivés de polyfluoroalkyltriazole, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique

La présente invention a pour objet des dérivés de polyfluoroalkyltriazole, leur
5 préparation et leur utilisation en thérapeutique.

En conséquence, la présente invention a pour premier objet un composé de
formule générale (I) :



10

dans laquelle :

. R1 est un groupe de formule $C_nH_xF_y$, où $n = 1$ ou 2 , $x = 0$ à 4 , $y = 1$ à 5 et $x+y = 2n+1$;

15 . R représente un groupe C_{2-4} alkényle, phényle, thiényle, furyle, pyridyle, imidazolyle, thiazolyle, pyranyle ou dihydropyranyle, éventuellement substitué par un ou deux groupes R3 ;

. R2 et R3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_{1-4} alkyle, C_{1-4} alcoxy, un hydroxy, un amino, un cyano, un nitro, un C_{1-4} alkylthio, un SO_2NH_2 ou un
20 hydroxyméthyle ;

et ses sels, N-oxydes et hydrates.

Les composés préférés selon la présente invention sont les composés pour
lesquels :

25 * R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_{1-4} alkyle ou C_{1-4} alkylthio, et/ou

* R3 représente un atome d'hydrogène ou un hydroxy, et/ou

* $y = 2$ ou 3 .

30 Parmi ceux-ci, les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R1 représente un groupe CF_3 ou CF_2H .

A titre d'exemples, on peut citer les composés suivants :

1 : 3-{{[4-({[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}

35 méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,

- 2 : 3-{[4-({[1-[2-(méthylthio)phényl]-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
- 3 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
- 5 4 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
- 5 : 4-({[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
- 6 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-
- 10 (4-méthylpent-3-ène)pipéridine,
- 7 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
- 8 : 6-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
- 15 9 : 4-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
- 10 : 5-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
- 11 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-
- 20 (thién-3-ylméthyl)pipéridine,
- 12 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine,
- 13 : 1-[(3-chlorophényl)méthyl]-4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridine,
- 25 14 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2-fluorophényl)méthyl]pipéridine,
- 15 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(furan-2-ylméthyl)pipéridine,
- 16 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-
- 30 [(3-méthylphényl)méthyl]pipéridine,
- 17 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[[2-(méthylthio)thién-3-yl]méthyl]pipéridine,
- 18 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}benzonitrile,
- 35 19 : 2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
- 20 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(furan-3-ylméthyl)pipéridine,

- 21 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylméthyl)pipéridine,
22 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2,5-difluorophényl)méthyl]pipéridine,
5 23 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(4-éthylphényl)méthyl]pipéridine,
24 : (5-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}furan-2-yl)méthanol,
25 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-
10 (thièn-2-ylméthyl)pipéridine,
26 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(5-nitrothièn-3-yl)méthyl]pipéridine,
27 : 4-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
15 28 : 4-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}benzènesulfonamide,
29 : 2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine,
30 : 2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}-6-méthylpyridine,
20 31 : 6-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2-amine,
32 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine,
25 33 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine,
34 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(1,3-thiazol-2-ylméthyl)pipéridine,
35 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(1H-imidazol-2-ylméthyl)pipéridine,
30 36 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(1H-imidazol-5-ylméthyl)pipéridine,
37 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-phényl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
35 38 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
39 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}éthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}-5-méthylphénol,

40 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-chlorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,

41 : 3-[4-({[3-(difluorométhyl)-1-phényl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthylphénol.

5

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- C_{1-z} (ou C_{2-z}), où z peut prendre les valeurs de 2 à 4, une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 (ou 2) à z atomes de carbone,
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple, un
- 10 groupe C_{1-4} alkyle représente une chaîne carbonée comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, de préférence un méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle,
- alkényle, un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié,
- 15 comprenant de préférence 1 ou 2 insaturations éthyléniques,
- perfluoroalkyle, un alkyle dont tous les hydrogènes ont été substitués par des fluors, par exemple CF_3 ,
- polyfluoroalkyle, un alkyle dont une partie des hydrogènes a été substituée par des fluors, par exemple CF_2H ,
- 20 - $C_nH_xF_y$ avec un n , x et y tels que définis ci-dessus, un perfluoroalkyle ou polyfluoroalkyle, tel que, par exemple, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CFHCF_3$, ...
- alcoxy, un groupe alkyloxy à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée,
- alkylthio, un groupe alkylthio à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée,
- et
- 25 - atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

Par ailleurs, dans ce qui suit, on entend par pyridone un noyau pyridine substitué par un groupe hydroxy.

- 30 On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule, avec départ d'une paire électronique, par rupture d'une liaison hétérolytique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes, ou un
- 35 groupe hydroxy activé tel qu'un mésyle, tosyle, triflate, acétyle, ...etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références de préparation sont donnés dans « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

On entend par groupe protecteur, un groupement permettant d'empêcher la réactivité d'une fonction ou position, lors d'une réaction chimique pouvant l'affecter, et qui restitue la molécule après clivage selon des méthodes connues de l'homme du métier. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et déprotection sont données, entre autres, dans « Protective groups in Organic Synthesis », Greene et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

On entend par groupe fonctionnel, un groupement pouvant être oxydé, réduit, substitué, alkylé, désalkylé ou subir toute autre transformation classique de chimie organique. Ces réactions de transformation fonctionnelle peuvent être réalisées par des méthodes classiques connues de l'homme du métier pour donner d'autres composés. De tels groupes sont par exemple R2 et R3.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides, qui font également partie de l'invention. Ces sels, selon la présente invention, comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le citrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le pamoate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluène-sulfonate. Même si les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés, les autres sels font partis de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction du composé de formule (I) sous forme de base avec l'acide dans un solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter également sous forme de dérivés N-oxydes qui font partie de la présente invention. Ces dérivés sont obtenus par réaction d'oxydation du composé de formule (I) selon des méthodes connues de l'homme du métier.

5

La présente invention a pour second objet des procédés de préparation des composés de formule (I). Ainsi, ces composés peuvent être préparés par des procédés, illustrés dans les schémas qui suivent, dont les conditions opératoires sont classiques pour l'homme du métier.

10

Selon le schéma 1, un chlorhydrate d'hydrazine de formule (II), en solution dans l'acide chlorhydrique aqueux 0,25N, est tour à tour opposé à de l'isothiocyanate de sodium, puis à l'hémiacétal de formule (III), qui peut éventuellement se présenter sous forme d'hydrate, pour conduire, après réaction à température ambiante durant 12 à 48 heures, à la triazolidinethione de formule (IV). Celle-ci est oxydée par bullage d'oxygène dans la soude aqueuse normale, à des températures comprises entre 5 et 25°C durant 12 à 96 heures, pour former la triazolinethione (V). Le composé (V) est alors S-méthylé par l'iodure de méthyle dans le diméthylformamide (DMF), en présence d'une base telle que le carbonate de potassium à des températures comprises entre 5 et 50°C durant 6 à 16 heures, pour conduire au 5-méthylthio-1,2,4-1*H*-triazole (VI). La fonction thiométhyle de ce composé est oxydée selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple au moyen d'Oxone® en présence d'alumine humide, dans un solvant tel que le chloroforme, à une température comprise entre 40 et 65°C, pour conduire à la sulfone (VII). Cette sulfone est ensuite couplée avec une hydroxyméthylpipéridine de formule (VIII) en milieu basique pour donner un composé de formule (I). La réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF) ou la N-méthylpyrrolidone (NMP) à une température allant de -10°C à 20°C.

30

Les significations de R1, R2 et R dans les composés de formule (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) et (VIII) représentés sur le schéma 1, sont telles que définies pour les composés de formule (I).

35

Alternativement, la triazolinethione (V) peut être préparée selon le schéma 2, en faisant réagir la triazolidinethione (IV) avec de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans le chloroforme à des températures comprises entre

25 et 60°C durant 1 à 24 heures, pour conduire au disulfure (IX). Le pont disulfure est réduit pour conduire à deux molécules de triazolinethione (V) par action de la triphénylphosphine (PPh₃) dans un mélange eau/dioxane, en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré, et à des températures comprises entre 25 et 80°C durant 1 à 4 heures.

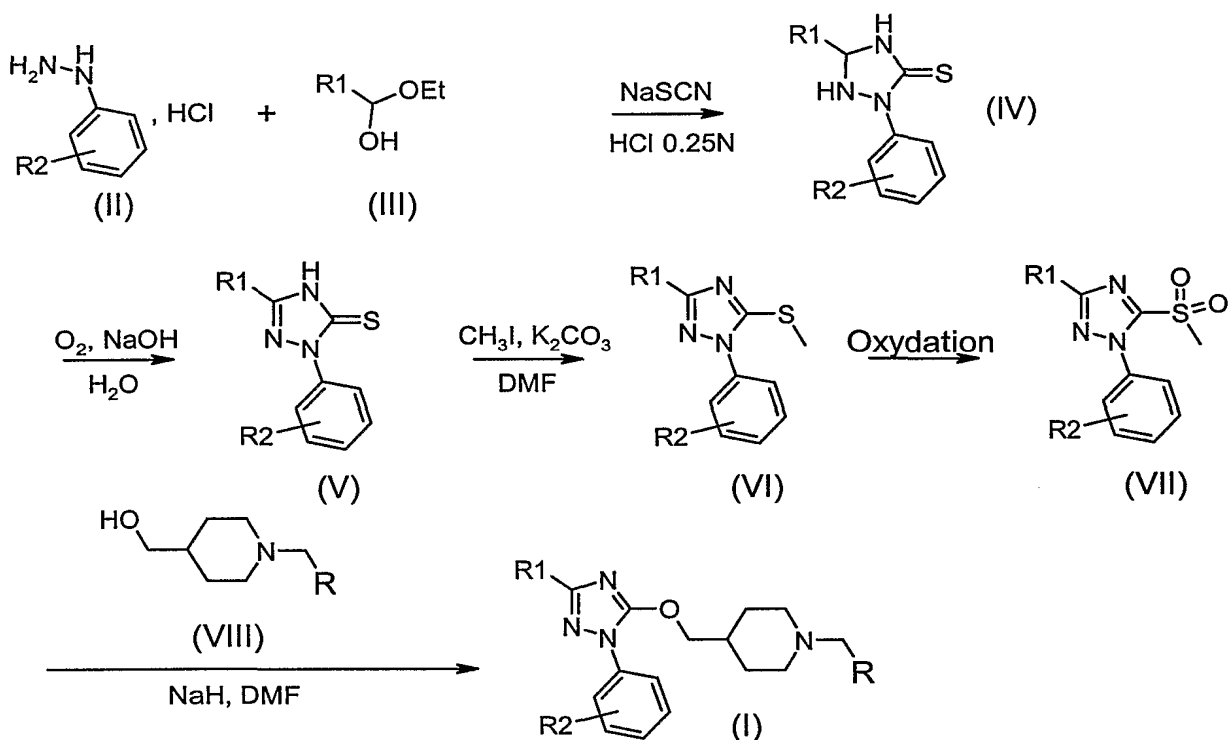


Schéma 1

10

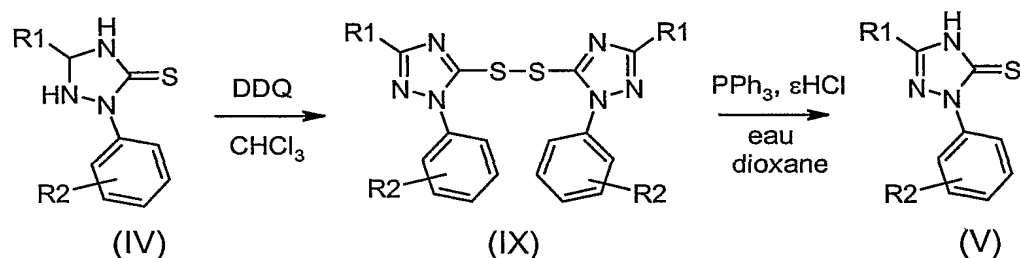


Schéma 2

15 Les significations de R₁ et R₂ dans les composés de formule (IX) sont telles que définies pour les composés de formule (I).

Alternativement, les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le schéma 3. La sulfone (VII) est couplée avec une hydroxyméthylpipéridine de formule (X) dont l'azote de la pipéridine est protégée par un groupe protecteur (Pg) tel que par exemple un *tert*-butoxycarbonyle en milieu basique pour donner un composé de formule (XI). La réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium ou de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF) ou la N-méthylpyrrolidone (NMP) à une température allant de -10°C à 20°C . Le composé (XI) est déprotégé, par exemple, dans le cas du *tert*-butoxycarbonyle il est déprotégé par action de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à 0°C pour conduire à la pipéridine de formule (XII) sous forme de sel d'acide trifluoroacétique. L'amination réductive au moyen d'un aldéhyde (XIII) et de triacétate de borohydrure de sodium dans le dichloroéthane (DCE) conduit finalement aux composés de formule (I). Cette dernière étape peut être menée en parallèle sur une collection d'aldéhydes (XIII), pour conduire à une librairie de composés (I).

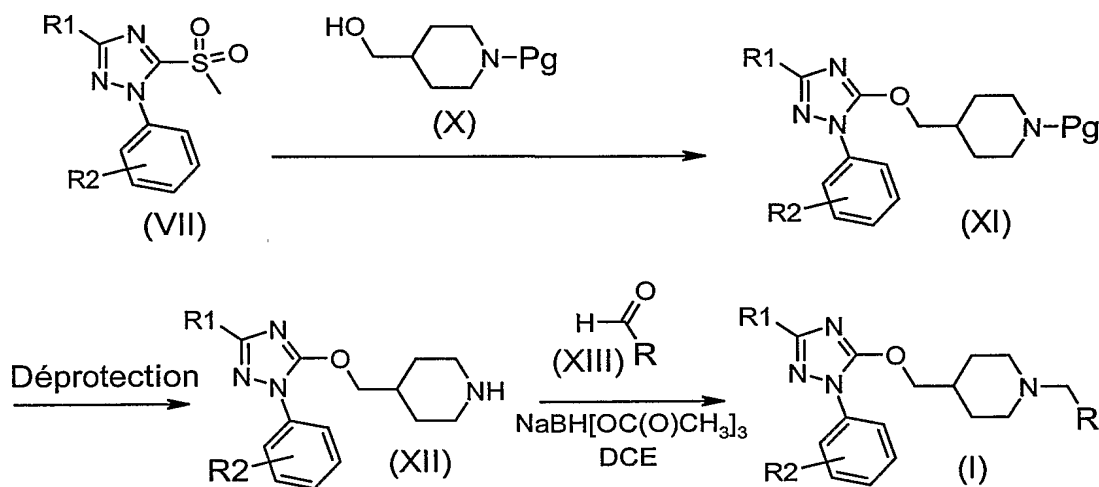


Schéma 3

Les significations de R₁, R₂, R dans les composés de formule (VII), (XI), (XII), et (XIII) sont telles que définies pour les composés de formule (I).

Les aldéhydes de formule (XIII) sont accessibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites, inspirées de la littérature ou connues de l'homme du métier. Par exemple, les aldéhydes de formule (XIII) où R est une pyridone (forme tautomère de l'hydroxypyridine) peuvent être préparés selon les schéma 4 à 7.

9

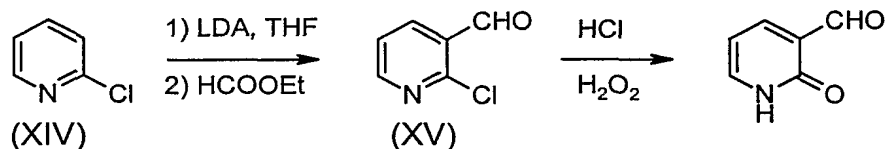


Schéma 4

La 3-formyl-pyridin-2-one est préparée à partir de la 2-chloropyridine (XIV) qui est métallée en position 3 au moyen d'un amidure tel que le diisoprylamidure de lithium (LDA) à -78°C dans le THF, puis formylée par action du formiate d'éthyle, pour conduire à l'aldéhyde (XV), qui est oxydé par l'eau oxygénée au reflux d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

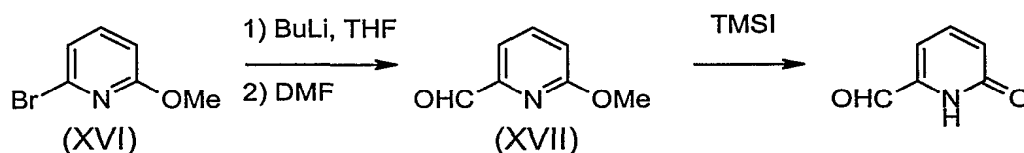


Schéma 5

La 6-formyl-pyridin-2-one est préparée à partir de la 6-bromo-2-méthoxypyridine (XVI) qui subit un échange halogène-métal par l'action du butyllithium (BULI) à -78°C dans le THF, puis est formylée par action du diméthylformamide, pour conduire à l'aldéhyde (XVII), dont le groupement méthoxy est déméthylé avec de l'iodotriméthylsilane.

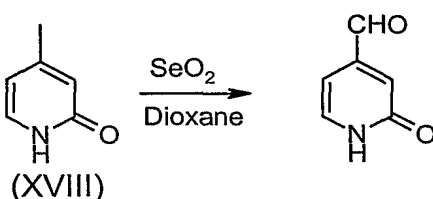


Schéma 6

La 4-formyl-pyridin-2-one (XIII) est préparée par oxydation de la 6-méthylpyridin-2-one (XVIII) au moyen d'oxyde de sélénium.

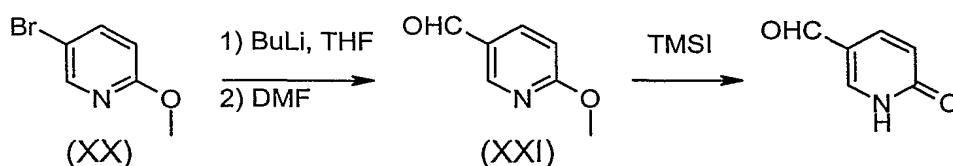


Schéma 7

Enfin, la 5-formyl-pyridin-2-one est préparée à partir de la 5-bromo-2-méthoxypyridine (XX) qui subit un échange halogène-métal par l'action du butyllithium à -78°C dans le THF, puis est formylée par action du diméthylformamide, pour conduire à l'aldéhyde (XXI), dont le groupement méthoxy est déméthylé avec de l'iodotriméthylsilane.

De même la 2-pyridine carboxaldéhyde a été préparée selon le schéma 8.

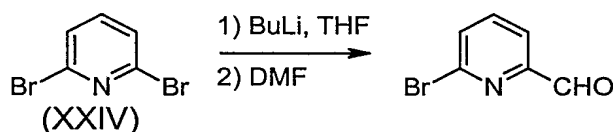


Schéma 8

La 2,6-dibromopyridine subit un échange halogène-métal par l'action du butyllithium à -78°C dans le THF, puis est formylée par action du diméthylformamide, pour conduire à l'aldéhyde.

De la même manière des aldéhydes de formule (XIII), où R n'est pas une pyridine, peuvent être synthétisés selon ces schémas.

Alternativement, les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le schéma 9. La pipéridine (XII) est alkylée par un halogénure d'alkyle ou de benzyle (Hal-CH₂R) dans un solvant aprotique dipolaire tel que la diméthylformamide, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, à des températures comprises entre 0 et 80°C, où Hal représente un atome d'halogène tel que Cl, Br ou I.

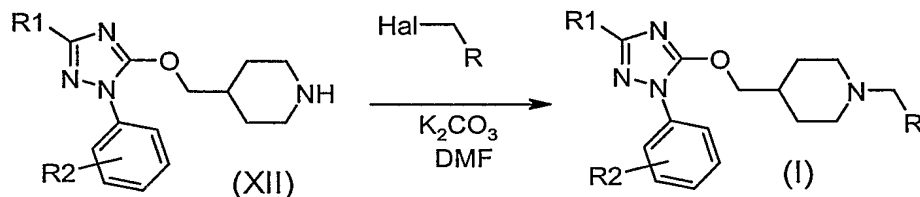


Schéma 9

Les halogénures sont accessibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites, inspirées de la littérature, ou connues de l'homme du métier. Notamment, les halogénures où R est un phényle substitué par un groupement SO₂NH₂, peuvent être préparés selon le schéma 10.

11

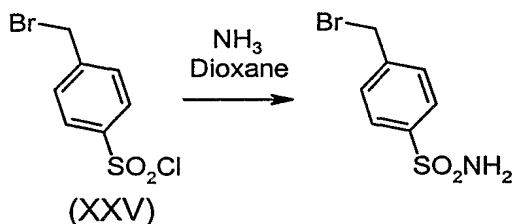


Schéma 10

Le chlorure de sulfonyle est mis en réaction avec une solution d'ammoniac dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane à des températures comprises entre -40 et 40°C.

D'autre part, dans le cas de composés de formule (I) où R2 et/ou R3 sont des groupes fonctionnels, pouvant être modifiés chimiquement, ces réactions de transformation fonctionnelle peuvent être réalisées par des méthodes classiques connues de l'homme du métier pour donner d'autres composés de formule (I). Notamment, dans le cas où R3 est un atome d'halogène, tel que le brome ou l'iode, celui-ci peut être substitué selon une réaction dite de Buchwald (Tetrahedron Letters, 1997, 38(36), 6367), comme indiqué dans le schéma 11.

15

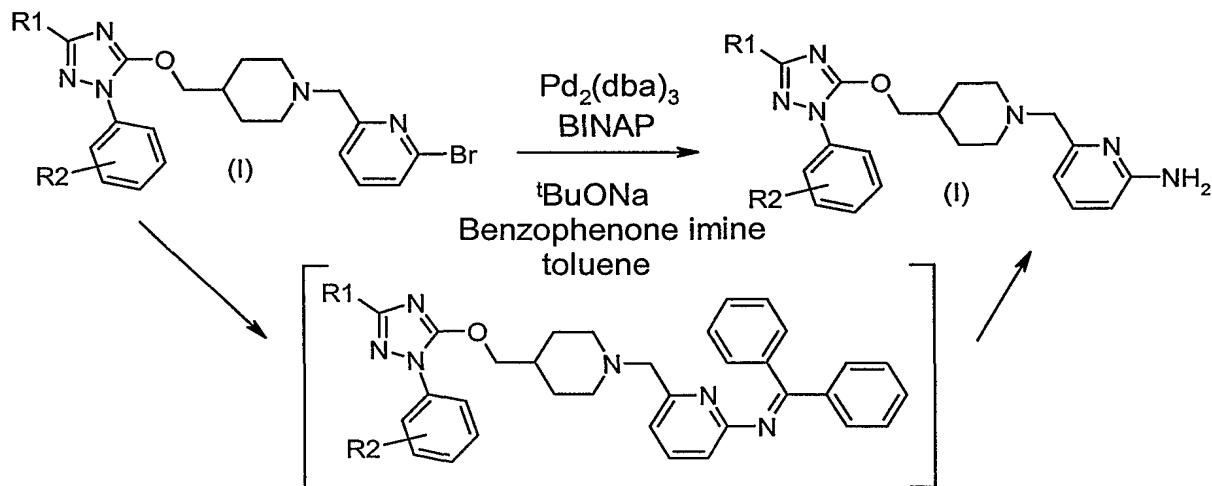


Schéma 11

Toutefois, si nécessaire lorsque R2 et/ou R3 sont des groupes fonctionnels qui doivent rester intact au cours des réactions, ceux-ci peuvent être préalablement protégés puis déprotégés. Un tel groupe fonctionnel est par exemple un hydroxy, hydroxyméthyle ou amino. L'homme du métier pourra déterminer aisément la nécessité d'une protection préalable.

Les composés de départ, notamment les composés de formule (II), (III), (VIII), (X) et (XIII), sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

5

Les composés de formule (IV), (V), (VII), (IX), (XI), et (XII) dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis pour les composés de formules (I), sont nouveaux et font également partie de l'invention. Parmi ces composés, on peut citer en particulier le 4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine (formule XII) et le 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-mésyl-1*H*-1,2,4-triazole (formule VII).

10

15

20

Les composés de formule (VI) dans lesquels R1 et R2 sont tels que définis pour les composés de formules (I), à l'exclusion des composés pour lesquels, lorsque R1 représente un groupe -CF₃, R2 représente un groupe 4-F, 4-Cl ou 3-Cl, et de préférence à l'exclusion des composés pour lesquels, lorsque R1 représente un groupe -CF₃, R2 représente un groupe 4-F, 4-Cl, 3-Cl, 2-F, 4-CH₃ ou un atome d'hydrogène, sont également nouveaux et font donc partie de l'invention. Parmi ces composés, on préfère ceux dans lesquels R1 est tel que défini dans la formule (I) et R2 représente un groupe C₁₋₄ alcoxy, un hydroxy, un amino, un cyano, un nitro, un C₁₋₄ alkylthio, un SO₂NH₂ ou un hydroxyméthyle.

25

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques mis en oeuvre pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les micro-analyses élémentaires et les spectres RMN, IR ou de masse confirment les structures des composés obtenus. Les numéros des composés indiqués renvoient à ceux du tableau ci-après.

30

Exemple 1 : Préparation de la 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazolidine-5-thione (formule IV; selon schéma 1)

35

On met 12,9g de chlorhydrate de 2-fluorophénylhydrazine en solution dans 220mL d'acide chlorhydrique aqueux 0,25N, et additionne tour à tour, 6,43g d'isothiocyanate de sodium et 10g de difluoroacétaldéhyde éthyl hémiacétal. L'agitation est poursuivie durant 15 heures. Le milieu réactionnel est filtré et le précipité ainsi recueilli essoré. Le filtrat est extrait par trois fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 30 mL d'eau et 30 mL de saumure. Les phases organiques sont

concentrées. Le résidu obtenu et le précipité préalablement essoré sont rassemblés et séchés sur pentoxyde de phosphore durant 16 heures. On obtient ainsi 19,9g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazolidine-5-thione.

5

Exemple 2 : Préparation de la 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazoline-5-thione

(formule V; selon schéma 1)

Dans un tricol de trois litres, on solubilise 19g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazolidine-5-thione dans 2L de soude normale, refroidit à 10°C et fait buller de l'oxygène durant 8h. On laisse au repos à température ambiante durant 4 jours, puis acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique à 37% jusqu'à pH = 1. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, puis avec de l'éther éthylique glacé. Le filtrat est extrait par trois fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 100 mL d'eau et 100 mL de saumure. Après concentration, le précipité préalablement obtenu et le résidu de concentration sont rassemblés et séchés sur pentoxyde de phosphore durant 16 heures. On obtient ainsi 16,4g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazoline-5-thione.

20

Exemple 3 : Préparation du 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-méthylthio-1*H*-1,2,4-triazole

(formule VI; selon schéma 1)

12g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazoline-5-thione sont solubilisés dans 250mL de DMF, 7,43g de carbonate de potassium et 3,35mL d'iodure de méthyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 16 heures puis jeté sur de la glace. On extrait par trois fois avec 60 mL d'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 50 mL d'eau et 50 mL de saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 95/5, pour conduire à 10,5g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-méthylthio-1*H*-1,2,4-triazole.

35

Exemple 4 : Préparation du 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-mésyl-1*H*-1,2,4-triazole (formule VII; selon schéma 1)

5g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-méthylthio-1*H*-1,2,4-triazole, 35.5g d'Oxone®, et 15,2g d'alumine (préalablement mouillée avec 3,8g d'eau) sont

chauffés à 60°C dans 100mL de chloroforme durant 48 heures. Le milieu réactionnel est filtré, le précipité est lavé successivement avec 50mL de chloroforme et 50mL d'un mélange 1/1 de tétrahydrofurane/méthanol. Le filtrat est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de 10 à 30% d'acétate d'éthyle dans l'heptane, pour conduire à 3.6g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-mésyl-1*H*-1,2,4-triazole.

Exemple 5 : Préparation de 1-(phénylméthyl)-4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine (composé n° 3)

(formule I selon schéma 1; R1 = CF₂H, R2 = 2-F, R = Ph, R3 = H)
0,79g de 1-(phénylméthyl)-4-hydroxyméthylpipéridine est refroidi à 5°C dans 6mL de diméthylformamide (DMF) anhydre. On additionne 0,1g d'hydrure de sodium à 95% dans l'huile, et chauffe une heure à 70°C. Après avoir ramené la température à 0°C, 0,8g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-mésyl-1*H*-1,2,4-triazole, en solution dans 8mL de DMF anhydre, est ajouté. Le milieu réactionnel est agité une heure en laissant la température revenir à 20°C, puis hydrolysé avec 45mL d'eau. On extrait par trois fois avec 15 mL d'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec trois fois 15 mL d'eau et 30 mL de saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de 0 à 5% de méthanol dans le dichlorométhane, pour conduire à 1,1g de 1-(phénylméthyl)-4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine.

Exemple 6 : Préparation de di[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]disulfure

(formule IX; selon schéma 2)

A une suspension de 20g de 1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazoline-5-thione dans 370mL de chloroforme, on additionne 34,2g de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), en contrôlant la vitesse d'addition de manière à maintenir une température de 50°C dans le milieu réactionnel. Après addition, on poursuit le chauffage à cette température durant 16 heures, élimine l'insoluble par filtration et lave le filtrat deux fois avec 60mL de soude normale puis 60mL de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium, on concentre pour obtenir 11,4g de di[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]disulfure.

Exemple 7 : Préparation de 1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazoline-5-thione

(formule V; selon schéma 2)

A 11,3g de di[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]disulfure
5 dans 68mL de dioxane et 17mL d'eau, on additionne 6g de triphénylphosphine monohydrate et deux gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C durant deux heures. Après retour à température ambiante, on ajoute 5mL d'acétate d'éthyle et extrait trois fois avec 30 mL de soude normale. Les phases aqueuses réunies sont neutralisées au moyen
10 d'acide chlorhydrique 3N et extraites par trois fois avec 40mL d'acétate d'éthyle. Ces phases organiques réunies sont lavées successivement avec 30 mL d'eau et 30 mL de saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration, on obtient 8,15g de 1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazoline-5-thione.

Exemple 8 : Préparation de 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine

(formule XI; selon schéma 3)

1,73g de 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxyméthylpipéridine est refroidit à 5°C
20 dans 16mL de DMF anhydre. On additionne 0,222g d'hydrure de sodium à 95% dans l'huile, et chauffe une heure à 50°C. Après avoir ramené la température à 0°C, 1,8g de 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-mésyl-1*H*-1,2,4-triazole, en solution dans 15mL de DMF anhydre, est ajouté. Le milieu réactionnel est agité deux heures en laissant la température revenir à 20°C, puis hydrolysé avec
25 100mL d'eau. On extrait par trois fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle, et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec trois fois 25mL d'eau et 30mL de saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 8/2 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, pour conduire à
30 2.22g de 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine.

Exemple 9 : Préparation de trifluoroacétate de 4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine

(formule XII; selon schéma 3)

0.5g de 4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine est refroidi, sous azote, à 0°C dans 12mL de dichlorométhane. 0,8mL d'acide trifluoroacétique est alors rajouté, et l'agitation est poursuivie 5 heures à

0°C. Le brut réactionnel, repris au toluène, est tiré à sec et utilisé tel quel et immédiatement dans l'étape suivante (amination réductive).

Exemple 10 : Préparation de 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-3-(difluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol (composé n° 4)
(formule I; R1 = CF₂H, R2 = 2-F, R = Ph, R3 = 3-OH, selon schéma 3)

On solubilise le brut de l'exemple 9 dans 12mL de dichloroéthane, additionne 1g de 3-hydroxybenzaldéhyde, puis 1,24g de triacétate de borohydrure de sodium, et agite à 20 °C durant 20h. On jette le mélange réactionnel sur un mélange
glace/bicarbonate de sodium et extrait par trois fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 30mL d'eau et 30mL de saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 8/2 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, puis avec un
mélange 95/5 d'acétate d'éthyle et de méthanol, pour conduire à 0,5g de 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-3-(difluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol.

Exemple 11 : Préparation de 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol (composé n° 2)
(formule I ; R1 = CF₃, R2 = 2-F, R = Ph, R3 = 3-OH)

0,8g de 1-(3-méthoxyphénylméthyl)-4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine, préparé selon le protocole décrit dans l'exemple 5 en partant de 1-(3-méthoxyphénylméthyl)-4-hydroxyméthyl-pipéridine, est opposé à 1,15mL d'une solution d'acide chlorhydrique 3N dans l'isopropanol. Après concentration à sec et séchage durant trois heures sur pentoxyde de phosphore, le chlorhydrate de 1-(3-méthoxyphénylméthyl)-4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine est repris dans 17mL de dichlorométhane et refroidit à -78°C. On additionne 0,65g de tribromure de bore, et laisse la température remonter lentement à -15°C. Cette température est maintenue durant 16 heures, puis le mélange réactionnel est jeté sur un mélange glace/bicarbonate de sodium/acétate d'éthyle et extrait par trois fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 30mL d'eau et 30mL de saumure, puis séchées sur sulfate de sodium. Après concentration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant successivement au dichlorométhane, puis avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, et enfin avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol contenant 5% d'ammoniaque, pour

conduire à 0.63g de 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]oxy] méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol.

Exemple 12 : Préparation de 3-formyl-2-hydroxypyridine

5 (selon schéma 4)

9,7 mL (69 mmol) de diisopropylamine sont placés dans 35 mL de THF à -78°C sous atmosphère inerte. 27,6 mL (69 mmol) de *n*-butyllithium 2,5M dans l'hexane sont alors ajoutés. Le mélange est agité pendant 30 min à la même température. 6,5 mL (69 mmol) de 2-chloropyridine en solution dans 35 mL de
10 THF sont alors additionnés et la solution est agitée pendant 1h à -78°C . Puis 6,1 mL (76 mmol) d'éthylformate en solution dans 35 mL de THF sont ajoutés. L'agitation est maintenue pendant 2h30. On laisse la température remonter à -40°C et on ajoute une solution HCl aqueux 4N (3,5 mL) et de THF (3,5 mL). 150 mL d'eau sont ensuite additionnés et on extrait à l'éther jusqu'à épuisement
15 de la phase aqueuse. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le mélange brut est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2. On obtient 1,5 g de 2-chloro-3-formylpyridine.

On place 1,5 g (10,6 mmol) de 2-chloro-3-formylpyridine dans 6 mL d'HCl 3N et
20 2 gouttes d'eau oxygénée à 3,5%. La solution est mise à reflux pendant 2h. Après refroidissement du mélange, 2,2 g de carbonate de potassium sont ajoutés jusqu'à pH 8. Après évaporation, le brut est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2). On obtient 0,65 g de 3-formyl-2-hydroxypyridine.

25

Exemple 13 : Préparation de 6-formyl-2-hydroxypyridine

(selon schéma 5)

7 g (37,2 mmol) de 6-bromo-2-méthoxypyridine sont placés sous atmosphère inerte et à -78°C dans 150 mL de THF anhydre. 15,6 mL (39,1 mmol) de
30 *n*-butyllithium 2,5M dans l'hexane sont additionnés. Le mélange est agité 5 min puis 3,18 mL (40,9 mmol) de DMF anhydre sont ajoutés. On agite la solution 30 min à -78°C puis le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. Après extraction à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse, les phases organiques sont
35 rassemblées, lavées quatre fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de

cyclohexane et d'acétate d'éthyle 95/5. On obtient 3,4 g de 6-formyl-2-méthoxypyridine.

0,75 g (5,46 mmol) de 6-formyl-2-méthoxypyridine sont placés dans 7 ml de dichlorométhane. 1,56 mL (10,9 mmol) d'iodure de triméthylsilyle sont ajoutés.

- 5 Le mélange est agité à reflux pendant 2h. Après refroidissement de la solution, on ajoute du thiosulfate de sodium solide jusqu'à décoloration de la solution. Puis 2 g de silice sont ajoutés ainsi que 30 ml de méthanol. Après concentration à sec, le solide obtenu est déposé sur gel de silice et élué avec un mélange dichlorométhane/méthanol 98/2. On obtient 190 mg de 6-formyl-2-
- 10 hydroxypyridine.

Exemple 14 : Préparation de 4-formyl-2-hydroxypyridine
(selon schéma 6)

- 5,1 g (47,2 mol) de 2-hydroxy-4-méthylpyridine sont placés dans 50 mL de dioxane. 6,3 g (56,7 mol) d'oxyde de sélénium sont alors ajoutés. Le mélange
- 15 est chauffé à reflux pendant 24h puis pendant 16h à température ambiante. Les solides sont filtrés et le dioxane est évaporé. Le mélange obtenu est déposé sur gel de silice et élué avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 1,2 g du produit attendu sous forme d'un solide légèrement coloré.

20

Exemple 15 : Préparation de 5-formyl-2-hydroxypyridine
(selon schéma 7)

- On place 5,2 g (27,6 mmol) de 5-bromo-2-méthoxypyridine dans 100 mL de THF à -78°C sous atmosphère inerte. Puis on ajoute lentement 11,6 mL (29mmol)
- 25 de n-butyllithium 2,5M dans l'hexane. La solution est ensuite agitée pendant 1h puis 2,4 mL (30,4 mmol) de DMF sont additionnés. Après agitation pendant 30 min supplémentaires à -78°C, on verse le mélange sur 100 mL d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. Après extraction à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse, les phases organiques sont
- 30 rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le mélange brut est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2. On obtient 2,1 g de 5-formyl-2-méthoxypyridine.
- 35 2,1 g de 5-formyl-2-méthoxypyridine sont solubilisés dans 25 mL de dichlorométhane, et 4,4 mL d'iodotriméthylsilane sont rajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux durant 3h, puis l'hyposulfite de sodium est additionné jusqu'à décoloration complète du milieu, qui est alors concentré et

chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol de 2 à 4% dans le dichlorométhane. On obtient 1,23g de 5-formyl-2-hydroxypyridine.

Exemple 16 : Préparation de 6-bromo-2-formylpyridine (selon schéma 8)

- 5 On place 55 mL (137 mmol) de n-butyllithium 2.5M dans l'hexane dans 200 mL de THF à -78°C sous atmosphère inerte. 31 g (131 mmol) de 2,6-dibromopyridine en solution dans 250 mL de THF sont ajoutés lentement. La solution est agitée 15 min à -78°C puis on ajoute 14,9 mL (144 mmol) de DMF. Le mélange est agité pendant 5 minutes à -78°C . On ajoute alors à -50°C une
- 10 solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après extraction à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse, les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange
- 15 cyclohexane/acétate d'éthyle 99/1. On obtient 12,9 g de 6-bromo-2-formylpyridine.

Exemple 17 : Préparation de 4-([3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl)-1-(4-méthylpent-3-ènyl)pipéridine (composé n° 6)

- 20 (formule I selon schéma 9 ; $\text{R}_1 = \text{CF}_2\text{H}$, $\text{R}_2 = 2\text{-F}$, $\text{R} = \text{but-2-ènyl}$, $\text{R}_3 = 3\text{-Me}$)
On met en suspension, dans 12mL de DMF, 0,44g de trifluoroacétate de 4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy]méthyl]pipéridine (exemple 9), puis additionne successivement 147 μL de 5-bromo-2-méthylpent-2-ène et 0,276g de carbonate de potassium, et laisse agiter à température
- 25 ambiante durant 16 heures. Le milieu réactionnel est jeté sur un mélange eau/glacé et extrait jusqu'à épuisement des phases aqueuses à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec deux fois 10mL d'eau et 10mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par
- 30 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol de 1,5 à 6% dans le dichlorométhane. On récupère ainsi 0,292g de 4-([3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl)-1-(4-méthylpent-3-ènyl)pipéridine.

- 35 Exemple 18 : Préparation de 4-(bromométhyl)benzènesulfonamide (selon schéma 10)

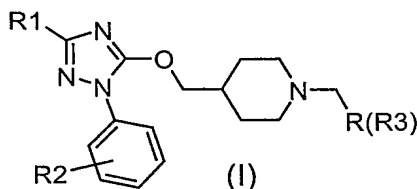
On solubilise 2g de chlorure de 4-(bromométhyl)benzènesulfonyle dans 5mL de dioxane et refroidit à -40°C , puis coule 30mL d'une solution 0,5N d'ammoniac

dans le dioxane, et laisse la température remonter jusqu'à 20°C. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, réempâté et lavé au THF et essoré. Le filtrat est concentré et le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol de 0 à 5% dans le dichlorométhane. On récupère ainsi 1,14g de 4-(bromométhyl)benzènesulfonamide.

Exemple 19 : Préparation de 6-{{4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2-amine (composé n° 31)

(formule I; selon schéma 11; R1 = CF₂H, R2 = 2-F, R = pyridin-2-yl, R3 = 3-NH₂)
On place 0,6 mg (0,0001 mmol) de Pd₂(dba)₃ et 19 mg (0,003 mmol) de BINAP racémique sous atmosphère inerte. On ajoute alors 0,4 g (0,8 mmol) de 2-{{4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}-6-bromopyridine, 175 mg (1,0 mmol) de benzophénonimine, 108 mg (1.1 mmol) de tertibutylate de sodium et 15 mL de toluène. Le mélange est agité pendant 16h à 80°C. Après refroidissement de la solution, 100 mL d'éther sont alors additionnés. La solution est filtrée et concentrée. Le mélange brut est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane de 1% à 7%. On obtient 0,1 g de produit attendu qui est repurifié sur gel de silice dans le même système de solvant. Finalement, le produit obtenu est chromatographié sur gel d'alumine en éluant avec un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4. On obtient 50 mg de 6-{{4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2-amine.

Les composés décrits dans le tableau suivant, qui illustre des composés de formule (I) selon l'invention :



ont été préparés selon les méthodes décrites précédemment. Dans ce tableau, Ph représente un groupe phényle et Me représente un groupe méthyle.

n°	R1	R2	R	R3	Sel	PF (°C)	Nom
1	CF ₃	2-SMe	Ph	3-OH	fumarate	125	3-[[4-({[1-[2-(méthylthio)phényl]-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol
2	CF ₃	2-F	Ph	3-OH	fumarate	115-120	3-[[4-({[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol
3	CF ₂ H	2-F	Ph	H	fumarate	145	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine
4	CF ₂ H	2-F	Ph	3-OH	fumarate	155 - 160	3-[[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol
5	CF ₃	2-F	Ph	H	fumarate	145	4-({[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine
6	CF ₂ H	2-F	but-2-ène	3-Me	pamoate	105	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]-1-(4-méthylpent-3-ényl)pipéridine
7	CF ₂ H	2-F	3-pyridin-2(1H)-one		pamoate	150-165	3-[[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]pyridin-2(1H)-one
8	CF ₂ H	2-F	6-pyridin-2(1H)-one		pamoate	153-165	6-[[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]pyridin-2(1H)-one
9	CF ₂ H	2-F	4-pyridin-2(1H)-one		pamoate	155-165	4-[[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]pyridin-2(1H)-one
10	CF ₂ H	2-F	5-pyridin-2(1H)-one		pamoate	153-165	5-[[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]pyridin-2(1H)-one
11	CF ₂ H	2-F	thién-3-yl	H	fumarate	160	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]-1-(thién-3-ylméthyl)pipéridine
12	CF ₂ H	2-F	Ph	4-F	pamoate	130	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]-1-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine
13	CF ₂ H	2-F	Ph	3-Cl	pamoate	125	1-[(3-chlorophényl)méthyl]-4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridine

n°	R1	R2	R	R3	Sel	PF (°C)	Nom
14	CF ₂ H	2-F	Ph	2-F	pamoate	120	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2-fluorophényl)méthyl]pipéridine
15	CF ₂ H	2-F	furan-2-yl	H	pamoate	120	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(furan-2-ylméthyl)pipéridine
16	CF ₂ H	2-F	Ph	3-Me	pamoate	135	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(3-méthylphényl)méthyl]pipéridine
17	CF ₂ H	2-F	thién-3-yl	2-SMe	pamoate	130	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2-(méthylthio)thién-3-yl)méthyl]pipéridine
18	CF ₂ H	2-F	Ph	3-CN	pamoate	140	3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}benzonitrile
19	CF ₂ H	2-F	Ph	2-OH	pamoate	145	2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol
20	CF ₂ H	2-F	furan-3-yl	H	pamoate	125	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(furan-3-ylméthyl)pipéridine
21	CF ₂ H	2-F	3,4-dihydro-2H-pyran-5yl		pamoate	135	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylméthyl)pipéridine
22	CF ₂ H	2-F	Ph	2,5-F	pamoate	130	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2,5-difluorophényl)méthyl]pipéridine
23	CF ₂ H	2-F	Ph	4-Et	pamoate	120	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(4-éthylphényl)méthyl]pipéridine
24	CF ₂ H	2-F	furan-2-yl	5-CH ₂ OH	pamoate	125	(5-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}furan-2-yl)méthanol
25	CF ₂ H	2-F	thién-2-yl	H	pamoate	145	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(thién-2-ylméthyl)pipéridine
26	CF ₂ H	2-F	thién-3-yl	5-NO ₂	pamoate	135	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(5-nitrothién-3-yl)méthyl]pipéridine

n°	R1	R2	R	R3	Sel	PF (°C)	Nom
27	CF ₂ H	2-F	Ph	4-OH	pamoate	180	4-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}phénol
28	CF ₂ H	2-F	Ph	4-SO ₂ NH ₂	pamoate	140	4-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}benzènesulfonamide
29	CF ₂ H	2-F	Pyridin-2-yl	H	pamoate	120	2-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine
30	CF ₂ H	2-F	Pyridin-2-yl	3-Me	pamoate	115	2-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}-6-méthylpyridine
31	CF ₂ H	2-F	Pyridin-2-yl	3-NH ₂	-	-	6-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2-amine
32	CF ₂ H	2-F	Pyridin-3-yl	H	pamoate	130	3-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine
33	CF ₂ H	2-F	Pyridin-4-yl	H	pamoate	195	4-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine
34	CF ₂ H	2-F	1,3-thiazol-2-yl	H	pamoate	115	4-{{[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl}-1-(1,3-thiazol-2-ylméthyl)pipéridine
35	CF ₂ H	2-F	1H-imidazol-4(5)-yl	H	pamoate	135	4-{{[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl}-1-(1H-imidazol-2-ylméthyl)pipéridine
36	CF ₂ H	2-F	1H-imidazol-2-yl	H	pamoate	145	4-{{[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl}-1-(1H-imidazol-5-ylméthyl)pipéridine
37	CF ₂ H	H	Ph	H	fumarate	140	4-{{[3-(difluorométhyl)-1-phényl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl}-1-(phénylméthyl)pipéridine
38	CF ₂ H	2-Me	Ph	H	-	140	4-{{[3-(difluorométhyl)-1-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl}-1-(phénylméthyl)pipéridine
39	CF ₂ H	2-F	Ph	3-OH, 5-Me	fumarate	118	3-{{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy)méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl}-5-méthylphénol

n°	R1	R2	R	R3	Sel	PF (°C)	Nom
40	CF ₂ H	2-Cl	Ph	H	fumarate	153	4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-chlorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine
41	CF ₂ H	H	Ph	3-OH	pamoate	155	3-([4-({[3-(difluorométhyl)-1-phényl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl)phénol

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison de la [³H]-N-méthyl-scopolamine avec les récepteurs muscariniques de type M₃ humains transfectés dans des cellules CHO (chinese hamster ovarian cells) (Buckley et al., Mol. Pharmacol. 35 : 469-476, 1989).

Des membranes de cellules CHO, en solution dans un tampon TRIS-HCl 10mM, EDTA 2 mM pH 7,2, exprimant le sous-type de récepteur muscarinique humain M₃ ont été fournies par la société Receptor Biology (Baltimore, USA).

10 10 à 30 µg de membranes ont été incubées dans un tampon phosphate, pH 7,4 (Sigma, St Louis, MO) en présence de 0,5 nM de [³H]N-méthyl-scopolamine (NEN-Dupont, les Ulis, France), et d'un composé de l'invention, dans un volume
15 total de 1 mL. La non-spécificité de la liaison a été déterminée par 0,5 µM d'atropine (Sigma, St Louis, Mo). L'incubation (60 min à 25°C) a été stoppée par une filtration rapide sur filtres Whatmann GF/B par un dispositif de filtration Brandel. Les filtres ont été lavés trois fois par 4 mL de tampon phosphate froid, séchés et la radioactivité a été mesurée par scintillation liquide (scintillant Ultima
20 Gold). La concentration de composé déplaçant de 50% la liaison spécifique (IC₅₀) a été utilisée pour calculer les valeurs de K_i selon l'équation de Cheng-Prusoff. L'efficacité de chaque produit étudié est exprimée par le logarithme négatif de leur K_i (pK_i).

25 Les pK_i des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs M₃ se situent entre 7 et 10.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des contractions du détrusor de lapin femelle, médiées
30 par les récepteurs M₃.

Des lapins femelles (Néo-Zélandais, 3-4Kg ; fournisseur ESD) âgés de 20 semaines environ ont été sacrifiés par dislocation cervicale puis exsanguinés. Après ouverture de l'abdomen, les vessies ont été prélevées puis mises rapidement dans une solution de Krebs bicarbonatée de composition (mM) :

5 NaCl : 114 ; KCl : 4,7 ; CaCl_2 : 2,5 ; MgSO_4 : 1,2 ; KH_2PO_4 : 1,2 ; NaHCO_3 : 25 ; acide ascorbique : 1,1 ; glucose : 11,7. Du propranolol ($1\mu\text{M}$), du méthylsergide ($1\mu\text{M}$), de l'ondansetron ($1\mu\text{M}$), du GR113808 ($1\mu\text{M}$) ont été ajoutés au Krebs afin d'inhiber respectivement les récepteurs β -adrénergiques et les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques $5\text{-HT}_1/5\text{-HT}_2$, 5-HT_3 et 5-HT_4 . Les

10 vessies ont été nettoyées, dégraissées puis chaque face a été découpée en deux lambeaux longitudinaux d'environ 4 mm de large et 15 mm de long. Les tissus ont été ensuite placés dans des cuves de 20 mL thermostatées à 37°C sous aération carbogène (95 % O_2 , 5% CO_2) et ont été soumis à une tension basale de 1g.

15 La tension a été mesurée par l'intermédiaire de jauges isométriques (Hugo Sacks, type 351) reliées à des coupleurs (Gould) qui transforment et amplifient les réponses qui seront tracées sur des enregistreurs potentiométriques 4 pistes (Gould) et reliées à un système d'acquisition de données (Jad, Notocord). Un temps d'équilibration d'environ 45 minutes a été observé pendant lequel le

20 Krebs est renouvelé et la tension basale rectifiée.

Après une période d'équilibration de 30 minutes, une contraction initiale au carbachol ($1\mu\text{M}$), puissant agoniste muscarinique, a été réalisée. Les tissus ont été ensuite rincés abondamment puis après une nouvelle période d'équilibration

25 de 30 minutes, les tissus ont été incubés 30 minutes en présence ou non d'un composé de l'invention à étudier (concentration 0,1 ou $1\mu\text{M}$) avant la réalisation d'une gamme concentration-réponse au carbachol par intervalle d'une demie unité de logarithme.

30 Les concentrations produisant la moitié de l'effet maximal (EC_{50} (μM)) ont été calculées pour chaque gamme (absence ou présence du composé à étudier), puis la puissance du composé à déplacer la courbe de réponse au carbachol à été déterminée par un calcul de l'affinité de l'antagoniste (pK_b ou pA_2 apparent) selon la méthode de Furchgott (Handbook of Experimental Pharmacology, 1972,

35 283-335).

Les pK_b des composés de l'invention se situent entre 7 et 10.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans Br. J. Pharmacol., 109, 618-624 (1993).

On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 g et on
5 prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à -80°C. Le jour de l'expérience, on décongèle le tissu à +4°C dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH 50 mM (pH=7,4 à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron®. On centrifuge l'homogénat pendant 10 minutes à 48000xg, on récupère le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau
10 dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu frais/mL). Cette suspension membranaire est utilisée telle quelle.

On incube 100 µL de la suspension membranaire à 0°C pendant 120 minutes, en présence de 0,1 nM de [³H]GR113808 (activité spécifique : 80-85 Ci/mmol),
15 dans un volume final de 1 mL de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4mL de tampon à 0°C et on filtre de nouveau. On mesure la radioactivité retenue sur les filtres, par
20 scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de sérotonine 30 µM.

La liaison spécifique représente 90 % de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

25 Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [³H]GR118808 puis la concentration du composé testé qui inhibe 50 % de la liaison spécifique (CI₅₀).

Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,1 et 350 nM.

30

Enfin, les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans l'oesophage de rat.

On utilise des rats mâles Sprague-Dawley pesant de 300 à 450 g. On prélève rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de la partie terminale de l'oesophage,
35 on élimine la couche musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par un courant

carbogène (95 % O₂ et 5% CO₂), et on la connecte à un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g.

Les composés sont étudiés à une concentration de 1 µM. On mesure leur capacité à déplacer la relaxation introduite par la 5-HT (à des concentrations de 0,1 nM) du tissu oesophagien précontracté à la substance P 1µM.

Les composés de l'invention sont actifs dans ce test.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des antagonistes des récepteurs muscariniques M₃ et sérotoninergiques 5-HT₄.

Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement des pathologies où un antagoniste des récepteurs 5-HT₄ et M₃ apporte un bénéfice thérapeutique. Par exemple, ils peuvent être utilisés dans le traitement du syndrome du colon irritable, des troubles de la mémoire, de l'obstruction des voies aériennes, de l'obésité, et des instabilités vésicales, en particulier l'incontinence urinaire d'urgence.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un composé selon l'invention.

Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, N-oxyde ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de

formule (I) ci-dessus son sel ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules, chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 mg et 50 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

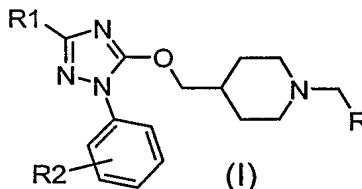
Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 0,1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 0,5 à 2500 mg.

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, telles que la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Selon un deuxième exemple, on obtient une préparation sous forme de gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants
5 pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylène glycol ou le butylène glycol.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend
10 l'administration d'un composé selon l'invention ou un de ses sels, N-oxydes ou hydrates.

Revendications**1. Composés de formule générale (I) :**

5

dans laquelle :

. R1 est un groupe de formule $C_nH_xF_y$, où $n = 1$ ou 2 , $x = 0$ à 4 , $y = 1$ à 5 et $x+y = 2n+1$;

10 . R représente un groupe C_{2-4} alkényle, phényle, thiényle, furyle, pyridyle, imidazolyle, thiazolyle, pyranyle ou dihydropyranyle, éventuellement substitué par un ou deux groupes R3 ;

15 . R2 et R3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_{1-4} alkyle, C_{1-4} alcoxy, un hydroxy, un amino, un cyano, un nitro, un C_{1-4} alkylthio, un SO_2NH_2 ou un hydroxyméthyle, et ses sels, N-oxydes et hydrates.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

- 20 * R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_{1-4} alkyle ou C_{1-4} alkylthio, et/ou
 * R3 représente un atome d'hydrogène ou un hydroxy, et/ou
 * $y = 2$ ou 3 .

25 **3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que R1 représente un groupe CF_3 ou CF_2H .**

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en le :

30

1 : 3-{{4-([1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy} méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,

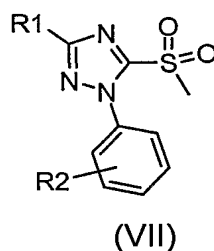
2 : 3-{{4-([1-[2-(méthylthio)phényl]-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy} méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,

- 3 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
4 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
5 5 : 4-({[1-(2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
6 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(4-méthylpent-3-ènyl)pipéridine,
7 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
10 8 : 6-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
9 : 4-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
15 10 : 5-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2(1H)-one,
11 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(thién-3-ylméthyl)pipéridine,
12 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-
20 [(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine,
13 : 1-[(3-chlorophényl)méthyl]-4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridine,
14 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2-fluorophényl)méthyl]pipéridine,
25 15 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(furan-2-ylméthyl)pipéridine,
16 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(3-méthylphényl)méthyl]pipéridine,
17 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-
30 {[2-(méthylthio)thién-3-yl]méthyl}pipéridine,
18 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}benzonitrile,
19 : 2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
35 20 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(furan-3-ylméthyl)pipéridine,
21 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(3,4-dihydro-2H-pyran-5-ylméthyl)pipéridine,

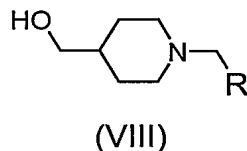
- 22 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(2,5-difluorophényl)méthyl]pipéridine,
- 23 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-[(4-éthylphényl)méthyl]pipéridine,
- 5 24 : (5-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}furan-2-yl)méthanol,
- 25 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(thiën-2-ylméthyl)pipéridine,
- 26 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-10 [(5-nitrothiën-3-yl)méthyl]pipéridine,
- 27 : 4-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}phénol,
- 28 : 4-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}benzènesulfonamide,
- 15 29 : 2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine,
- 30 : 2-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}-6-méthylpyridine,
- 31 : 6-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridin-2-amine,
- 20 32 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine,
- 33 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}pyridine,
- 25 34 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(1,3-thiazol-2-ylméthyl)pipéridine,
- 35 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(1H-imidazol-2-ylméthyl)pipéridine,
- 36 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-30 (1H-imidazol-5-ylméthyl)pipéridine,
- 37 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-phényl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
- 38 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-méthylphényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine,
- 35 39 : 3-{[4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}éthyl)pipéridin-1-yl]méthyl}-5-méthylphénol,
- 40 : 4-({[3-(difluorométhyl)-1-(2-chlorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl)-1-(phénylméthyl)pipéridine, ou

41 : 3-{{4-({[3-(difluorométhyl)-1-phényl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy}méthyl) pipéridin-1-yl]méthyl}phénol.

- 5 5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, par réaction d'un composé de formule (VII)

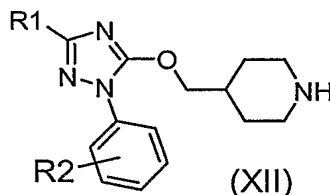


- 10 dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (VIII)



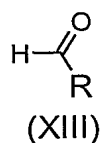
- 15 dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, par amination réductive d'un composé de formule (XII)



20

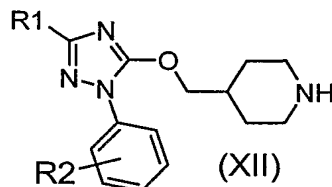
dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé aldéhyde de formule (XIII)



25

dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1.

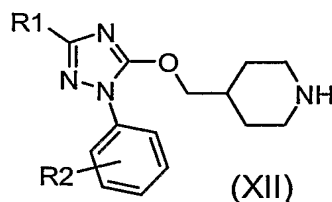
7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, par alkylation d'un composé de formule (XII)



5

avec un halogénure de formule Hal-CH₂R, où Hal représente un halogène et R est tel que défini dans la revendication 1.

10 8. Composés de formule (XII)



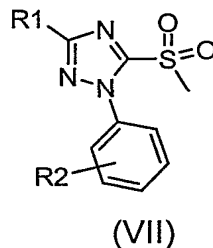
dans laquelle R1 et R2 sont tels que défini dans la revendication 1.

15

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il s'agit du 4-[[[3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]oxy] méthyl]pipéridine.

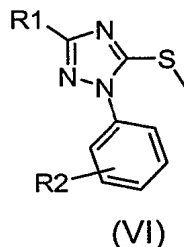
10. Composés de formule (VII)

20



dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1.

25 11. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il s'agit du 3-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-5-mésyl-1H-1,2,4-triazol.

12. Composés de formule (VI)

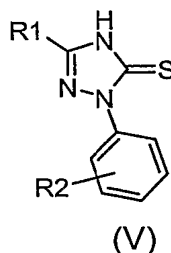
5 dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1, à l'exclusion des composés pour lesquels, lorsque R1 représente un groupe $-CF_3$, R2 représente un groupe 4-F, 4-Cl ou 3-Cl.

10 **13.** Composés de formule (VI) telle que définie dans la revendication 12, dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1, à l'exclusion des composés pour lesquels, lorsque R1 représente un groupe $-CF_3$, R2 représente un groupe 4-F, 4-Cl, 3-Cl, 2-F, 4- CH_3 ou un atome d'hydrogène.

15 **14.** Composés de formule (VI) telle que définie dans la revendication 12, dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1 et R2 représente un groupe C_{1-4} alcoxy, un hydroxy, un amino, un cyano, un nitro, un C_{1-4} alkylthio, un SO_2NH_2 ou un hydroxyméthyle.

15. Composés de formule (V)

20



dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1.

25 **16.** Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4 en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter une pathologie où un antagoniste des récepteurs 5-HT₄ et M₃ apporte un bénéfice thérapeutique.

5

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du syndrome du colon irritable, des troubles de la mémoire, de l'obstruction des voies aériennes, de l'obésité et des instabilités vésicales.

10

19. Utilisation selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'instabilité vésicale est l'incontinence urinaire d'urgence.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D249/12 A61K31/4196 A61P13/00 C07D401/14
 C07D405/14 C07D409/14 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 766 485 A (SYNTHELABO) 29 January 1999 (1999-01-29) claims	1-19
A	FR 2 751 647 A (SYNTHELABO) 30 January 1998 (1998-01-30) claims	1-19
P, A	FR 2 789 077 A (SYNTHELABO) 4 August 2000 (2000-08-04) claims	1-19
A	DE 42 25 778 A (HOECHST AG) 17 February 1994 (1994-02-17) the whole document	1
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 2001

Date of mailing of the international search report

22/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02315

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K.H. PILGRAM ET AL: "Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethyl-5-methylthio-1,2, 4-triazoles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 1983, pages 1533-1537, XP002162382 PROVO US *l'article en entier, en particulier formule 12*	12
A	---- A. MUSTAFA ET AL: "Umlagerung von 4-Arylazo-2-benzylmercapto-delta-2-thiazol idinonen-(5) in 1,2,4-Triazol-Derivate" JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE., vol. 748, 1971, pages 79-87, XP002179605 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0075-4617 the whole document	1,5-15
A	---- G. MLOSTON ET AL: "First examples of reactions of azole N-oxides with thioketones: a novel type of sulfur-transfer reaction" HELVETICA CHIMICA ACTA., vol. 81, no. 9, 1998, pages 1585-1595, XP002179606 VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL., CH ISSN: 0018-019X the whole document -----	1,5-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02315

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2766485	A	29-01-1999	FR	2766485 A1	29-01-1999
FR 2751647	A	30-01-1998	FR	2751647 A1	30-01-1998
			AU	3853097 A	20-02-1998
			WO	9804546 A1	05-02-1998
FR 2789077	A	04-08-2000	FR	2789077 A1	04-08-2000
			AU	3060400 A	25-08-2000
			WO	0046220 A1	10-08-2000
DE 4225778	A	17-02-1994	DE	4225778 A1	17-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/02315

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/12 C07D249/12 A61K31/4196 A61P13/00 C07D401/14
C07D405/14 C07D409/14 C07D417/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 766 485 A (SYNTHELABO) 29 janvier 1999 (1999-01-29) revendications	1-19
A	FR 2 751 647 A (SYNTHELABO) 30 janvier 1998 (1998-01-30) revendications	1-19
P, A	FR 2 789 077 A (SYNTHELABO) 4 août 2000 (2000-08-04) revendications	1-19
A	DE 42 25 778 A (HOECHST AG) 17 février 1994 (1994-02-17) le document en entier	1
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/10/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/02315

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>K.H. PILGRAM ET AL: "Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethyl-5-methylthio-1,2,4-triazoles"</p> <p>JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 20, no. 6, 1983, pages 1533-1537, XP002162382</p> <p>PROVO US</p> <p>*l'article en entier, en particulier formule 12*</p>	12
A	<p>---</p> <p>A. MUSTAFA ET AL: "Umlagerung von 4-Arylazo-2-benzylmercapto-delta-2-thiazolidinonen-(5) in 1,2,4-Triazol-Derivate"</p> <p>JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE., vol. 748, 1971, pages 79-87, XP002179605</p> <p>VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE</p> <p>ISSN: 0075-4617</p> <p>le document en entier</p>	1,5-15
A	<p>---</p> <p>G. MLOSTON ET AL: "First examples of reactions of azole N-oxides with thioketones: a novel type of sulfur-transfer reaction"</p> <p>HELVETICA CHIMICA ACTA., vol. 81, no. 9, 1998, pages 1585-1595, XP002179606</p> <p>VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL., CH</p> <p>ISSN: 0018-019X</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1,5-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 01/02315

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2766485	A	29-01-1999	FR 2766485 A1	29-01-1999
FR 2751647	A	30-01-1998	FR 2751647 A1	30-01-1998
			AU 3853097 A	20-02-1998
			WO 9804546 A1	05-02-1998
FR 2789077	A	04-08-2000	FR 2789077 A1	04-08-2000
			AU 3060400 A	25-08-2000
			WO 0046220 A1	10-08-2000
DE 4225778	A	17-02-1994	DE 4225778 A1	17-02-1994